



WO 9602520A1

51) Internationale Patentklassifikation ⁶:

C07D 249/12, 249/14, 249/08, 401/06,
401/12, 403/12, 401/14, A61K 31/41,
31/505, 31/435, 31/53

A1

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02781

22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)

30) Prioritätsdaten:

P 44 25 144.0

15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

72) Erfinder; und

75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLEND AHL, Beate
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg
21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer
[DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545
(US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen
49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE];
Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHEN-
DORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuss-Strasse 5,
D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE];
Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER,
Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim
(DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP,
KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

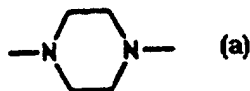
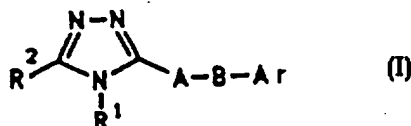
Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

*Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.*

(54) Title: TRIAZOLE COMPOUNDS AND THEIR USE AS DOPAMINE-D₃-LIGANDS

(54) Bezeichnung: TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN



(57) Abstract

The present invention relates to triazole compounds of formula (I) in which R¹, R² stand for H or different substituents, A stands for a bivalent group, B stands for a rest of the formula (a), (b) or (c) and Ar stands for optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl or triazinyl. The compounds of the invention have a high affinity for the dopamine-D₃-receptor and are therefore usable for the treatment of diseases responding to dopamine-D₃-ligands.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Triazolverbindungen der Formel (I), worin R¹ und R² für H oder verschiedene Substituenten bedeuten, A für eine zweiwertige Gruppe steht, B für einen Rest der Formel (a), (b) oder (c) steht und Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Liganden ansprechen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | GA | Gabon | MR | Mauretanien |
| AU | Australien | GB | Vereinigtes Königreich | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GE | Georgien | NE | Niger |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BJ | Benin | IE | Irland | PL | Polen |
| BR | Brasilien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BY | Belarus | JP | Japan | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KR | Republik Korea | SI | Slowenien |
| CI | Côte d'Ivoire | KZ | Kasachstan | SK | Slowakei |
| CM | Kamerun | LI | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CN | China | LK | Sri Lanka | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| ES | Spanien | MG | Madagaskar | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | ML | Mali | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MN | Mongolei | VN | Vietnam |

TRIAZOLVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG ALS DOPAMIN-D₃-LIGANDEN

5 Die Erfindung betrifft Triazolverbindungen und die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D₃-Rezeptorliganden
0 ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. Die US-A- 4,338,453; 4,408,049 und 4,577,020 beschreiben Triazolverbindungen, welche anti-al-
5 lergische Aktivität besitzen.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopa-
0 min.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der
5 Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

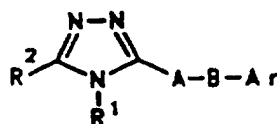
Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakolo-
0 gisch klar definiert, nämlich die D₁- und D₂-Rezeptoren.

Sokoloff et al., Nature 1990, 347 : 146-151, haben einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D₃-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden
5 sich die D₃-Rezeptoren von den D₁- und D₂-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D₂-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorverbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D₂-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D₃-Rezeptoren.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D₃-Rezeptor und eine nur geringe Affinität zum D₂-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D₃-Liganden.

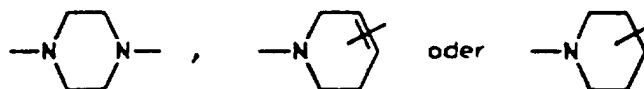
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Triazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₈-Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR³,
CONR³, NR³CO, COO, OCO, C₃-C₆-Cycloalkylen oder einer
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R^1 für H, CO_2R^3 , NR^3R^4 , OR^4 , C_3-C_6 -Cycloalkyl oder C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R^2 die für R^1 angegebenen Bedeutungen besitzt oder für CF_3 , SR^3 , Halogen oder CN steht;

R^3 für H oder C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R^4 die für R^3 angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR^3 oder CO_2R^3 steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , C_1-C_8 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_2-C_6 -Alkinyl, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $SO_2NR^3R^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 4 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C_1-C_8 -Alkyl, Halogen, OC_1-C_8 -Alkyl, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin- D_3 -Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D_2 -Rezeptor nebenwirkungsärmer als klassische Neuroleptika sind bei denen es sich um D_2 -Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten

ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen, und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von

Schlafstörungen und Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

5

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$.

10

15

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen.

20 Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder an dem Ende der Kette angeordnet sein so, daß sie die Kette mit dem Triazolrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt.

25 Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

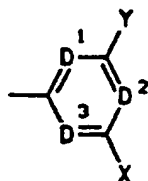
30 Vorzugsweise stehen R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H, $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, NR^3R^4 oder OR^4 .

Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter Halogen, CF_3 , CHF_2 , NR^3R^4 , OR^4 , NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, SR^3 und CN, wobei R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

35

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für C₁-C₈-Alkyl steht, ist ein verzweigter Rest, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butyl-Gruppe bevorzugt.

- 5 Ar weist vorzugsweise mindestens einen Substituenten auf und steht insbesondere für



)

- worin D¹, D² und D³ unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Substituenten des Restes Ar stehen.

Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

-) Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

)

- Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin-, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

5

B steht vorzugsweise für



5

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C₃-C₁₀-Alkylen steht, das mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclohexylen, insbesondere 1,4-Cyclohexylen, und einer Doppel- oder Dreifachbin-

10

dung, wobei R³ wie oben definiert ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin

15 R¹ für H, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unab-

20 hängig voneinander für H, Phenyl-C₁-C₈-alkyl oder C₁-C₈-Alkyl stehen, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder CF₃ steht;

A wie in Anspruch 3 definiert ist, und

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls

25 einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter

H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR⁴, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, CN, Halogen, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

30

35 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin

- R^1 für H oder C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH, OC_1 - C_8 -Alkyl oder Halogen, steht;
- R^2 für H, C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH, OC_1 - C_8 -Alkyl oder Halogen, NR^3R^4 , wobei R^3 und R^4 unabhängig voneinander für H oder C_1 - C_8 -Alkyl stehen, OR^4 , wobei R^4 für H oder C_1 - C_8 -Alkyl steht, oder CF_3 steht;
- A für C_1 - C_{10} -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^3 umfaßt, wobei R^3 wie oben definiert ist;
- Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN, SR^3 , Halogen, C_1 - C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1 - C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, OR^4 , NO_2 , NR^3R^4 , CHF_2 und CF_3 , wobei R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen besitzen.

Besonders bevorzugt sind dabei die Verbindungen der Formel I, worin

A für SC_3 - C_{10} -Alkylen, OC_3 - C_{10} -Alkylen oder NR^3 - C_3 - C_{10} -Alkylen steht, wobei R^3 für H oder C_1 - C_8 -Alkyl steht,

R^1 für H oder C_1 - C_8 -Alkyl steht;

R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;

B für  steht:

Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H, C_1 - C_8 -Alkyl, OC_1 - C_8 -Alkyl, CHF_2 , CF_3 oder CN stehen.

- Insbesondere weist Ar zwei Substituenten auf, die sich in 3- bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent CF_3 , CHF_2 oder C_1 - C_8 -Alkyl und der andere Substituent H oder C_1 - C_8 -Alkyl ist.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der

- Formel I, worin

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C_1 - C_8 -

Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CN, CF₃, CHF₂ und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

- 5 R¹ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,
R² für H, NR³R⁴ oder OR⁴ steht, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₈-alkyl stehen;
A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine
10 Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, wobei R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung;
und
B wie oben definiert ist.

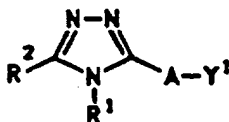
- 15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CF₃, CN, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;
20 R¹ für H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder OR⁴ steht, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl
25 oder Halogen substituiert ist, steht; und
R², A und B wie oben definiert sind.

- Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als
30 physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und
35 Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z.B. beschrieben in Houben Weyl, "Handbuch der Organischen Chemie", 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Band E8/d, S.479ff; und A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl. Pergamon Press 1984, insbesondere Vol. 5, part 4a, S. 733ff und der dort zitierten Literatur. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

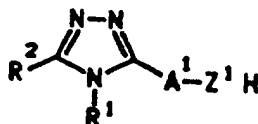
Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

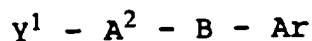
ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



worin Z^1 für O, S oder NR^3 steht und A^1 für C_0-C_{18} -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

5



10

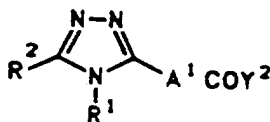
worin Y^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A^2 für C_1-C_{18} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umgesetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder $CONR^3$ umfaßt:

15

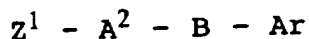
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

20



25

worin Y^2 für OH, OC_1-C_4 -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



30

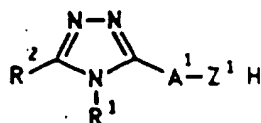
worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z^1 für OH oder NHR^3 steht, umgesetzt,

35

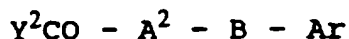
iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV

11



worin Z^1 für O oder NR^3 steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin B und Y^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei R^1 , R^2 , A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol oder ein Keton, wie Aceton oder Methylethylketon.

Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydrid oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der erhaltenen Verbindung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-t-butylether, einem Keton, wie Aceton oder

Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

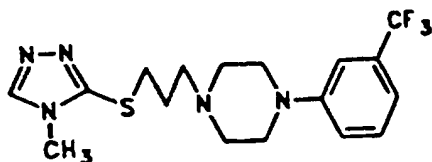
Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien sind literaturbekannt oder
5 können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch
10 den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei
15 oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen
20 Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeu-
25 tische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,
35 ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 14-Methyl-3-[3-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

a) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

30 g (0,13 mol) m-Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1,3-Bromchlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingeeengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend eingeeengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

b) 4-Methyl-3-[3-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

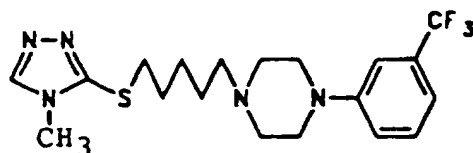
1,15 g (10 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-4H-1,2,4-triazol, 3,1 g (10,1 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wurde auf 5%ige Salzsäure gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde wieder mit Essigester extrahiert, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel: $CH_2Cl_2/CH_3OH = 95/5$). Es wurden 2,1 g Produkt als gelbliches Öl erhalten (= 55 % Ausbeute)

H-NMR [δ , ppm]: 2,02 (2H); 2,55 (2H); 2,61 (4H);
 3,23 (6H); 3,33 (2H); 3,61 (3H);
 7,06 (3H); 7,33 (1H); 8,12 (1H)

5 Beispiel 2

4-Methyl-3-[5-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

10



a) 3-(5-Chloropentylmercapto)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol

15

2,88 g (25 mmol) 3-Mercapto-4-methyl-4H-1,2,4-triazol, 4,64 g (25 mmol) 1,5-Bromchlorpentan und 5,58 g (25,5 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$). Man erhielt 1,9 g Produkt (= 35 % Ausbeute).

20

b) 4-Methyl-3-[5-(4-{3-trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-4H-1,2,4-triazol

25

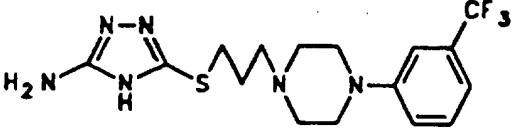
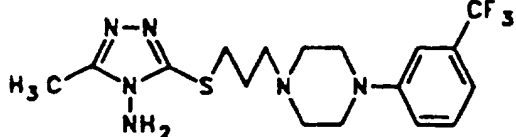
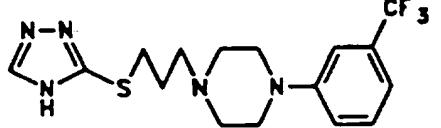
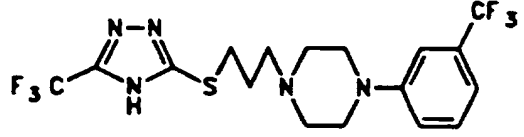
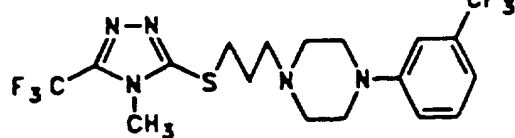
1,9 g (8,66 mmol) Produkt aus 2a), 2,19 g (9,52 mmol) m-Trifluormethylphenylpiperazin und 0,96 g (9,52 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 5 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Laufmittel : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95/5$) erhielt man 2,1 g Produkt (= 59 % Ausbeute)

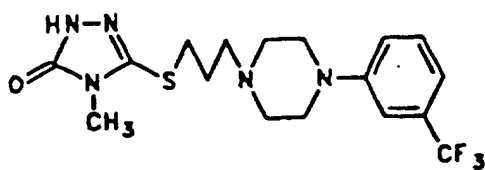
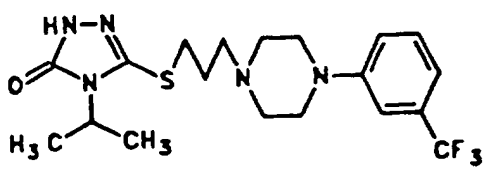
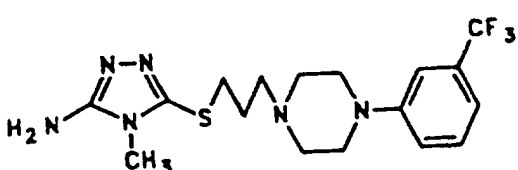
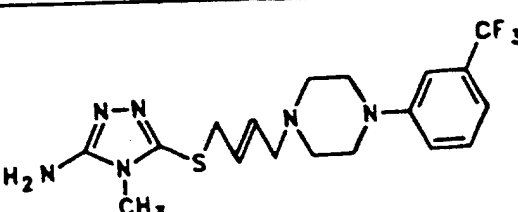
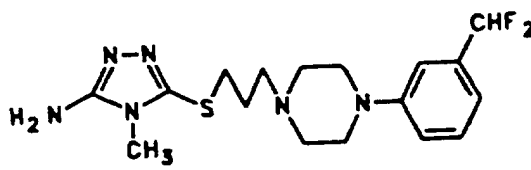
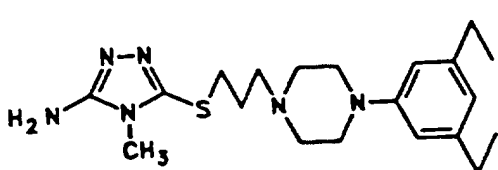
30

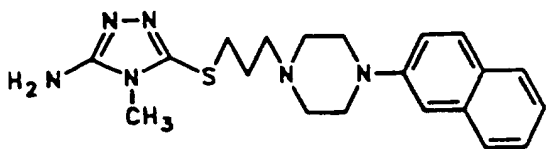
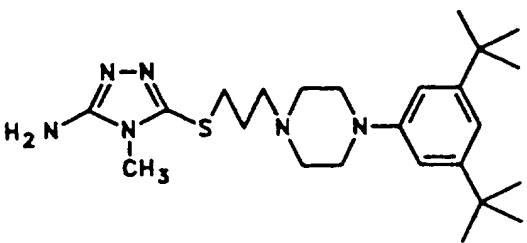
35

Smp. 70 - 76°C

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

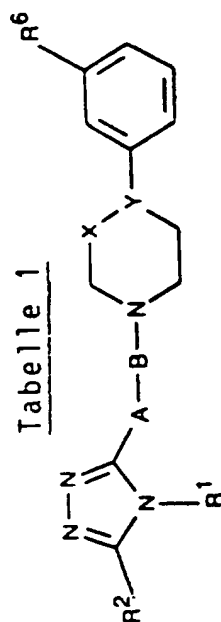
| Nr. | Beispiel | physikalische Daten, H-NMR [δ , ppm] Smp. [°C] |
|-----|---|---|
| 3 |  | 1,83(2H);2,45(6H);3,0(2H); 3,27(4H);6,0(2H);7,05(1H); 7,15(1H);7,2(1H);7,4(1H); 11,95(1H) |
| 4 |  | 1,85(2H);2,3(3H);2,45(2H); 2,5(4H);3,1(2H);3,2(4H); 5,8(2H);7,05(1H);7,15(1H); 7,2(1H);7,4(1H) |
| 5 |  | 2,1(2H);2,7(6H);3,22(2H); 3,42(4H);7,1(3H);7,38(1H); 7,92(1H) |
| 6 |  | 200 - 205 |
| 7 |  | 2,05(2H);2,55(2H);2,6(4H); 3,23(4H);3,4(2H);3,65(3H); 7,08(3H);7,35(1H) |

| | | |
|----|---|--|
| 8 |  | 2,0(2H);2,53(2H);2,6(4H); 3,13(2H);3,25(7H);7,08(3H); 7,35(1H);9,88(1H) |
| 9 |  | 1,5(6H);1,98(2H);2,55(2H); 2,62(4H);3,15(2H);3,22(4H); 4,32(1H);7,08(3H);7,35(1H); 10,0(1H) |
| 10 |  | 1,95(2H);2,5(2H);2,58(4H); 3,1(2H);3,22(4H);3,4(3H); 4,4(2H);7,08(3H);7,35(1H) |
| 11 |  | 2,52(4H);3,0(2H);3,22(4H); 3,4(3H);3,64(2H);4,96(2H); 5,62(1H);5,72(1H);7,05(3H); 7,3(1H) |
| 12 |  | 1,95(2H);2,52(2H);2,6(4H); 3,12(2H);3,22(4H);3,4(3H); 4,2(2H);6,6(1H);7,0(3H); 7,35(1H) |
| 13 |  | 1,15(6H);1,75(2H); 2,45(10H);2,9(2H);3,08(4H); 3,3(3H);5,95(2H);6,45(1H); 6,55(2H) |

| | | | |
|----|----|---|--|
| 5 | 14 |  | 166 - 171 |
| 10 | 15 |  | 1,25(18H); 1,75 (2H); 2,4(2H); 2,45(4H); 2,9(2H); 3,1 (4H); 3,35(3H); 5,95(2H); 6,75(2H); 6,88 (1H) |

15 In analoger Weise wurden die in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 zusammengestellten erfindungsgemäßen Verbindungen erhalten.

20 Die in den nachfolgenden Tabellen 4 bis 8 zusammengestellten Verbindungen können ebenfalls in analoger Weise erhalten werden.

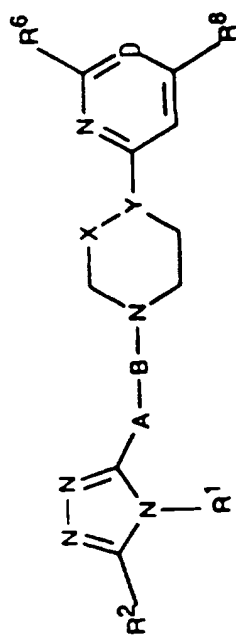


| Beisp.Nr. | R ¹ | R ² | R ⁶ | X-Y | A | B |
|-----------|---------------------------------|-----------------|------------------|--------------------|---|---|
| 16 | CH ₃ | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 17 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₂ CH=CH(CH ₂) ₂ - |
| 18 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₂ - |
| 19 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ - |
| 20 | CH ₃ CH ₂ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 21 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -Cyclohexyl-CH ₂ - |
| 22 | n Prop | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 23 | i Prop | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 24 | CH ₃ CH ₂ | NH ₂ | CHF ₂ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 25 | n Prop | NH ₂ | CHF ₂ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 26 | CH ₃ CH ₂ | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 27 | n Prop | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 28 | i Prop | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 29 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₇ - |

Tabelle 1 (Forts.)

| Beisp.Nr. | R ¹ | R ² | R ⁶ | X-Y | A | B |
|-----------|-----------------|-------------------|------------------|--------------------|---|---|
| 30 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₈ - |
| 31 | CH ₃ | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₉ |
| 32 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₄ - |
| 33 | CH ₃ | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₄ - |
| 34 | CH ₃ | NHCH ₃ | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 35 | CH ₃ | NH ₂ | i Prop | CH ₂ -N | S | -CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ - |
| 36 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH=N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 37 | CH ₃ | NHCH ₃ | CHF ₂ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 2



| Beisp.Nr. | R ¹ | R ² | R ⁶ | D | R ⁸ | X-Y | A | B |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|------|-----------------|--------------------|---|--|
| 38 | CH ₃ | NH ₂ | CF ₃ | CH | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 39 | CH ₃ | NH ₂ | Cl | CH | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 40 | CH ₃ | NH ₂ | t But | N | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 41 | CH ₃ | NH ₂ | 1-Pyrrolyl | N | CH ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 42 | CH ₃ | NH ₂ | t But | N | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -CH ₂ C(CH ₃)=CHCH ₂ - |
| 43 | CH ₃ | NH ₂ | t But | N | CF ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 44 | CH ₃ | NH ₂ | t But | N | t But | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 45 | CH ₃ | NH ₂ | i Prop | C-CN | i Prop | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

20

Tabelle 3Physikalische Daten der Verbindungen der Beispiele 16-45

| Beisp. Nr. | Schmp.°C | ¹ H-NMR |
|------------|----------|--|
| 5 | 16 | 1,2 (6H); 1,9 (2H); 2,5 (6H); 2,8 (1H); 3,2 (6H); 3,5 (3H); 4,4 (2H); 6,7 (3H); 7,1 (1H) |
| 10 | 17 | 194-196° Dihydrochlorid |
| | 18 | 109-110° Hydrochlorid |
| 15 | 19 | 132-134° |
| | 20 | 1,3 (3H); 2,0 (2H); 2,5 (6H); 3,2 (6H); 3,8 (2H); 4,6 (2H); 7,0 (3H); 7,4 (1H) |
| 20 | 21 | 154-155° |
| | 22 | 1,0 (3H); 1,8 (2H); 2,0 (2H); 2,5 (6H); 3,1 (6H); 3,7 (2H); 4,4 (2H); 7,0 (3H); 7,3 (1H) |
| 25 | 23 | 1,2 (6H); 2,0 (2H); 2,3 (6H); 3,1 (6H); 4,1 (2H); 4,3 (1H); 7,0 (3H); 7,2 (1H) |
| | 24 | 1,2 (3H); 1,8 (2H); 2,4 (2H); 2,5 (4H); 2,9 (2H); 3,1 (4H); 3,8 (2H); 6,0 (2H); 6,9 (1H); 7,0 (3H); 7,3 (1H) |
| 30 | | |
| | | |
| 35 | | |

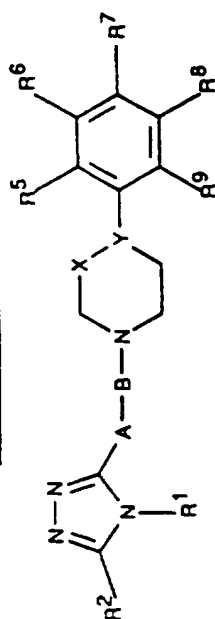
Tabelle 3 (Forts.)

| Beisp. Nr. | Schmp. °C | ¹ H-NMR |
|------------|-----------|---|
| 5 | 25 | 1,0 (3H); 1,7 (2H); 2,0 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 3,0 (6H), 3,7 (2H), 4,6 (2H); 6,6 (1H); 7,0 (3H); 7,4 (1H) |
| 10 | 26 | 1,2 (9H); 1,9 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 2,9 (1H); 3,15 (6H); 3,8 (2H); 6,8 (3H); 7,2 (1H) |
| 15 | 27 | 0,9 (3H); 1,2 (6H), 1,7 (2H); 1,9 (2H); 2,5 (2H); 2,6 (4H); 2,8 (1H); 2,9 (2H); 3,2 (4H); 3,4 (2H); 6,8 (3H); 7,3 (1H) |
| 20 | 28 | 1,2 (6H); 1,5 (6H); 1,9 (2H); 2,4 (2H); 2,5 (4H); 2,8 (1H); 3,2 (6H), 4,3 (3H); 6,75 (3H), 7,15 (1H) |
| 25 | 29 | 118-119° |
| 30 | 30 | 164-166° Fumarat |
| 30 | 31 | 1,2 (6H); 1,4 (14H), 1,7 (2H); 2,4 (2H), 2,6 (4H), 2,8 (1H); 3,0 (2H); 3,2 (4H), 3,4 (3H), 4,6 (2H), 6,8 (3H); 7,2 (1H) |
| 35 | | |

Tabelle 3 (Forts.)

| Beisp. Nr. | Schmp. °C | ¹ H-NMR |
|------------|-----------------------------|--|
| 5 | | |
| 32 | | 1,7 (8H); 2,4 (2H); 2,6 (4H); 3,0 (2H); 3,3 (4H); 3,5 (7H); 4,8 (2H); 7,1 (3H); 7,3 (1H) |
| 10 | | |
| 33 | | 1,2 (6H); 1,6 (8H); 2,4 (2H); K 2,6 (4H); 2,9 (1H); 3,1 (2H); 3,2 (4H); 3,3 (7H); 4,8 (2H); 6,8 (3H); 7,2 (1H) |
| 15 | | |
| 34 | 234-270° Trihydrochlorid | |
| 20 | | |
| 35 | 126-129° | |
| | | |
| 36 | 93-100° | |
| 25 | | |
| 37 | 234-235° Dihydrochlorid | |
| | | |
| 38 | 153-155° | |
| | | |
| 39 | 116-118° | |
| 30 | | |
| 40 | 51-60° | |
| | | |
| 41 | 65-67° | |
| 35 | | |
| 42 | 67-72° | |
| | | |
| 43 | 121-126° | |
| 40 | | |
| 44 | 180-183° Fumarat | |
| | | |
| 45 | 130-133° | |

Tabelle 4



| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|----|-----------------|-----|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| 46. | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | H | Me | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 47 | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | H | Ph | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 48 | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | H | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ - |
| 49 | CH ₃ | NH ₂ | H | iProp | H | 2-Napht | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 50 | CH ₃ | NH ₂ | H | Et | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 51 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | H | H | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 52 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | CF ₃ | H | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 53 | CH ₃ | NH ₂ | H | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ - |
| 54 | CH ₃ | NH ₂ | OiProp | iProp | H | H | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 55 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | CN | tBut | H | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ - |
| 56 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | F | tBut | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 57 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | Cl | iProp | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 58 | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | H | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 59 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 60 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 61 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 4 (Forts.)

| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-----------------|-----------------|--------|-----------------|------|-----------------|-----|--------------------|--------------------|------------------------------------|
| 62 | CH ₃ | NH ₂ | H | nProp | CN | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 63 | CH ₃ | NH ₂ | H | CF ₃ | CN | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 64 | CH ₃ | NH ₂ | H | Ph | C≡CH | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 65 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | CN | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 66 | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | CN | CF ₃ | OMe | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ - |
| 67 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | nProp | F | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 68 | CH ₃ | NH ₂ | H | Ph | CN | tBut | Me | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ - |
| 69 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | F | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 70 | CH ₃ | NH ₂ | H | iProp | H | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 71 | iProp | NH ₂ | H | tBut | H | Me | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 72 | iProp | NH ₂ | H | tBut | H | Ph | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₄ - |
| 73 | iProp | NH ₂ | H | tBut | H | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 74 | iProp | NH ₂ | H | iProp | H | 2-Napht | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 75 | iProp | NH ₂ | H | Et | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ - |
| 76 | iProp | NH ₂ | OMe | tBut | H | H | H | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₅ - |
| 77 | iProp | NH ₂ | OMe | CF ₃ | H | H | H | CH=C | NH | -(CH ₂) ₄ - |
| 78 | iProp | NH ₂ | H | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₄ - |
| 79 | iProp | NH ₂ | OiProp | iProp | H | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 4 (Forts.)

| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-------|-----------------|-----|-----------------|------|-----------------|-----|--------------------|------------------|---|
| 80 | iProp | NH ₂ | H | H | CN | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ |
| 81 | iProp | NH ₂ | H | H | F | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 82 | iProp | NH ₂ | H | H | Cl | iProp | H | CH=C | -CH ₂ | -(CH ₂) ₃ |
| 83 | iProp | NH ₂ | H | tBut | H | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 84 | iProp | NH ₂ | OMe | tBut | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ |
| 85 | iProp | NH ₂ | OMe | tBut | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 86 | iProp | NH ₂ | OMe | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₅ |
| 87 | iProp | NH ₂ | H | nProp | CN | tBut | H | CH=C | -CH ₂ | -(CH ₂) ₃ |
| 88 | iProp | NH ₂ | H | CF ₃ | CN | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ |
| 89 | iProp | NH ₂ | H | Ph | C≡CH | tBut | H | CH=C | -CH ₂ | -(CH ₂) ₃ |
| 90 | iProp | NH ₂ | OMe | tBut | CN | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₆ |
| 91 | iProp | NH ₂ | H | tBut | CN | CF ₃ | OMe | CH ₂ -N | NH | -(CH ₂) ₃ |
| 92 | iProp | NH ₂ | OMe | nProp | F | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ |
| 93 | iProp | NH ₂ | H | Ph | CN | tBut | Me | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ |
| 94 | iProp | NH ₂ | OMe | tBut | F | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₄ |
| 95 | iProp | NH ₂ | H | iProp | H | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 96 | iProp | NHMe | H | tBut | H | Me | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ |
| 97 | iProp | NHMe | H | tBut | H | Ph | H | CH ₂ -N | -CH ₂ | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ |
| 98 | iProp | NHMe | H | tBut | H | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ |

Tabelle 4 (Forts.)

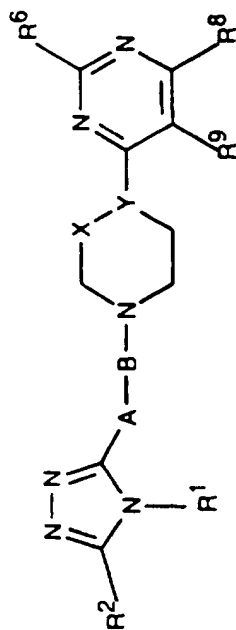
| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-------|------|-------|-----------------|------|-----------------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 99 | iProp | NHMe | H | iProp | H | 2-Napht | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 100 | iProp | NHMe | H | Et | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 101 | iProp | OH | OMe | tBut | H | H | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 102 | iProp | OH | OMe | CF ₃ | H | H | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 103 | iProp | OH | H | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 104 | iProp | OH | OProp | iProp | H | H | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 105 | iProp | OMe | H | H | CN | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 106 | iProp | OMe | H | H | F | tBut | H | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 107 | iProp | OMe | H | H | Cl | iProp | H | CH=C | O | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 108 | iProp | OMe | H | tBut | H | H | OMe | CH=C | NH | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 109 | iProp | NHMe | OMe | tBut | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 110 | iProp | NHMe | OMe | tBut | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 111 | iProp | NHMe | OMe | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 112 | iProp | NHMe | H | nProp | CN | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 113 | iProp | NHMe | H | CF ₃ | CN | iProp | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 114 | iProp | OH | H | Ph | C≡CH | tBut | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 115 | iProp | OH | OMe | tBut | CN | H | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 116 | iProp | OH | H | tBut | CN | CF ₃ | OMe | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |

27

Tabelle 4 (Forts.)

| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-------|-----|-----|-------|----|------|-----|------|--------------------|--|
| 117 | iProp | OH | OMe | nProp | F | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 118 | iProp | OMe | H | Ph | CN | tBut | Me | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 119 | iProp | OMe | OMe | tBut | F | H | H | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 120 | iProp | OMe | H | iProp | H | H | OMe | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |

Tabelle 5

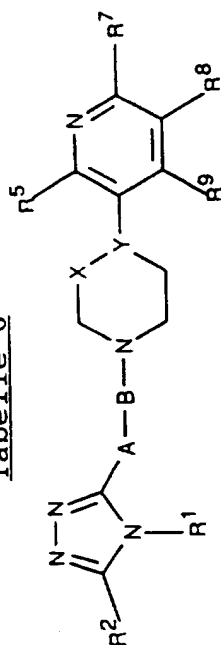


| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R6 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-----------------|-----------------|---------|-----------------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 121 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | Ph | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 122 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | 2-Napht | H | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 123 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 124 | CH ₃ | NHMe | tBut | cHex | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 125 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | nHex | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ - |
| 126 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | H | OMe | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 127 | CH ₃ | NHMe | iProp | H | OMe | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 128 | CH ₃ | NH ₂ | H | CH ₃ | OMe | CH=C | NH | -(CH ₂) ₃ - |
| 129 | CH ₃ | NH ₂ | H | iProp | OMe | CH ₂ -N | O | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 130 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | tBut | OMe | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 131 | CH ₃ | NHMe | tBut | iProp | OMe | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 132 | CH ₃ | NH ₂ | Ph | tBut | Cl | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 133 | CH ₃ | NH ₂ | 2-Napht | tBut | Me | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 5 (Forts..)

| Rc. Id. Nr. | R1 | R2 | R6 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|-------------|-----------------|---------------------|---------|-----------------|-----------------|--------------------|--------------------|--|
| 134 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | CF ₃ | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 135 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | H | CH ₃ | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 136 | iProp | NH ₂ | tBut | Ph | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 137 | iProp | NH ₂ | tBut | 2-Naphl | H | CH=C | NH | -(CH ₂) ₃ - |
| 138 | iProp | NH ₂ | tBut | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | O | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 139 | iProp | NH ₂ | tBut | cHex | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 140 | iProp | OH | tBut | nHex | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 141 | nProp | OH | tBut | H | OMe | CH=C | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 142 | nProp | OMe | iProp | H | OMe | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 143 | nProp | OMe | H | CH ₃ | OMe | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 144 | nProp | NCH ₂ Ph | H | iProp | OMe | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 145 | iProp | OH | tBut | tBut | OMe | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₄ - |
| 146 | iProp | OH | tBut | iProp | OMe | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 147 | iProp | OMe | Ph | tBut | Cl | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ - |
| 148 | nProp | OMe | 2-Naphl | tBut | Me | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 149 | nProp | NCH ₂ Ph | tBut | CF ₃ | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 150 | nProp | NHMe | tBut | H | CH ₃ | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 6

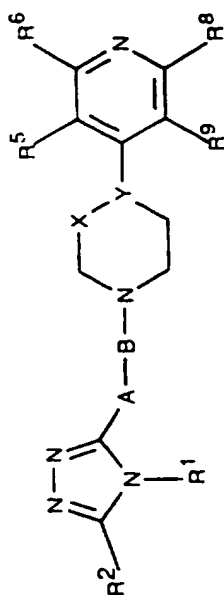


| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R5 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-----------------|-----------------|-----|----|-----------------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 151 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 152 | CH ₃ | OH | OMe | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 153 | iProp | NHMe | OMe | H | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 154 | CH ₃ | NH ₂ | H | CN | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 155 | CH ₃ | NHMe | H | F | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 156 | cProp | NH ₂ | Me | Cl | iProp | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 157 | CH ₃ | NHMe | H | H | iProp | OMe | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 158 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | tBut | OMe | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 159 | iProp | NH ₂ | CN | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 160 | OH | NHMe | H | CN | H | OMe | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ - |
| 161 | CH ₃ | OH | H | H | tBu | OEI | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 162 | EI | NH ₂ | H | CN | tBut | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 163 | CH ₃ | NH ₂ | Me | H | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 164 | iProp | NH ₂ | OMe | CN | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 165 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | Me | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 6 (Forts.)

| Beisp.Nr. | R1 | R2 | R5 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|-----------|-----------------|-----------------|-----|----|-----------------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 166 | CH ₃ | NHMe | H | CN | tBut | OMe | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 167 | CH ₃ | NH ₂ | Me | H | tBut | OMe | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 168 | iProp | NH ₂ | H | Cl | CF ₃ | Me | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ - |
| 169 | OH | NHMe | OMe | CN | tBut | Me | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 170 | CH ₃ | OH | Me | Me | iProp | Me | CH=C | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 171 | CH ₃ | OH | OMe | H | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 7

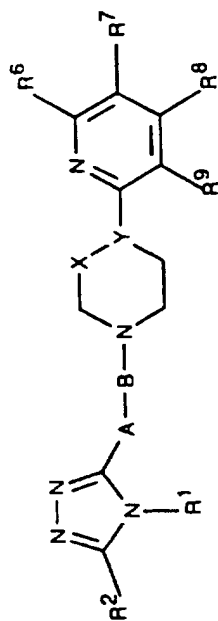


| Beisp.Nr. | R1 | R2 | R5 | R6 | R8 | R9 | X.Y | A | B |
|-----------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|-----------------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 172 | CH ₃ | NH ₂ | H | tBut | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 173 | CH ₃ | OH | H | tBut | Ph | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 174 | iProp | NHMe | H | tBut | 1-Pyrrolyl | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 175 | CH ₃ | NH ₂ | H | nPropyl | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 176 | CH ₃ | NHMe | H | CF ₃ | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 177 | cProp | NH ₂ | H | 2-Naphyl | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 178 | CH ₃ | NHMe | OMe | tBut | H | H | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 179 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | iProp | H | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 180 | iProp | NH ₂ | OMe | H | CF ₃ | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 181 | OH | NHMe | H | tBut | H | OMe | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ - |
| 182 | CH ₃ | OH | H | iProp | H | Me | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 183 | Et | NH ₂ | CN | tBut | H | H | CH ₂ -N | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 184 | CH ₃ | NH ₂ | H | H | CF ₃ | Me | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 185 | OH | NHMe | OMe | tBut | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 186 | CH ₃ | OH | OMe | CF ₃ | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |

Tabelle 7 (Forts.)

| Beisp.Nr. | R1 | R2 | R5 | R7 | R8 | R9 | X:Y | A | B |
|-----------|-----------------|-----------------|-----|-----------------|-------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 187 | Et | NH ₂ | Me | tBut | nProp | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 188 | CH ₃ | NH ₂ | Me | tBut | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₅ - |
| 189 | CH ₃ | NH ₂ | OMe | tBut | tBut | OMe | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₃ - |
| 190 | iProp | NH ₂ | Me | CF ₃ | tBut | OMe | CH=C | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 191 | CH ₃ | OH | H | nProp | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

Tabelle 8



| Beisp. Nr. | R1 | R2 | R6 | R7 | R8 | R9 | X-Y | A | B |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|----|-------|-----|--------------------|------------------|--|
| 192 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 193 | CH ₃ | OH | tBut | CN | H | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 194 | iProp | NHMe | tBut | H | H | OMe | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ |
| 195 | CH ₃ | NH ₂ | H | CN | tBu | H | CH=C | -CH ₂ | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ |
| 196 | CH ₃ | NHMe | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 197 | cProp | NH ₂ | nProp | H | iProp | H | CH=C | -CH ₂ | -(CH ₂) ₃ |
| 198 | CH ₃ | NHMe | H | H | iProp | OMe | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ |
| 199 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | H | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ |
| 200 | iProp | NH ₂ | tBut | CN | H | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ |
| 201 | OH | NHMe | tBut | H | H | OMe | CH ₂ -N | O | -(CH ₂) ₃ |
| 202 | CH ₃ | OH | H | CN | tBu | H | CH=C | S | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ |
| 203 | Et | NH ₂ | CF ₃ | H | tBut | H | CH ₂ -N | -CH ₂ | -(CH ₂) ₃ |
| 204 | CH ₃ | NH ₂ | nProp | H | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |
| 205 | CH ₃ | NH ₂ | nProp | CN | tBut | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ |
| 206 | CH ₃ | OH | CF ₃ | CN | iProp | H | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ |

Tabelle 8 (Forts.)

| Beisp.Nr. | R1 | R2 | R5 | R7 | R8 | R9 | X·Y | A | B |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|------|-------|-----|--------------------|--------------------|--|
| 207 | iProp | NHMe | Ph | C≡CH | tBut | H | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 208 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | CN | tBut | H | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 209 | CH ₃ | NHMe | tBut | H | nProp | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 210 | cProp | NH ₂ | Ph | H | tBut | OMe | CH=C | -CH ₂ - | -(CH ₂) ₅ - |
| 211 | CH ₃ | NHMe | CF ₃ | H | tBut | OMe | CH=C | S | -(CH ₂) ₃ - |
| 212 | CH ₃ | NH ₂ | tBut | F | H | Me | CH ₂ -N | NH | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 213 | iProp | NH ₂ | nProp | CN | tBut | Me | CH ₂ -N | S | -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ - |
| 214 | CH ₃ | OH | nProp | C≡CH | tBut | OMe | CH=C | -CH ₂ - | -CH ₂ -C(CH ₃)=CH-CH ₂ - |
| 215 | iProp | NHMe | tBut | CN | H | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₄ - |
| 216 | CH ₃ | OH | H | H | iProp | OMe | CH ₂ -N | S | -(CH ₂) ₃ - |

Beispiele für galenische Applikationsformen:

A) Tabletten

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

| | |
|---------|---|
| 40 mg | Substanz des Beispiels 1 |
| 120 mg | Maisstärke |
| 13,5 mg | Gelatine |
| 45 mg | Milchzucker |
| 2,25 mg | Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung) |
| 6,75 mg | Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister) |

B) Dragees

| | |
|-------|--------------------------|
| 20 mg | Substanz des Beispiels 4 |
| 60 mg | Kernmasse |
| 70 mg | Verzuckerungsmasse |

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien1) D₃-Bindungstest

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D₃-Rezeptor-exprimierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

Die D_3 exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10^7 -Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15 Bindungstests

Für den D_3 -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μ M Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10^6 Zellen/250 μ l Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM 125 Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10^{-6} M Spiperon bestimmt.

25 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 30 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

35 2) D_2 -Bindungstest

Membranpräparationen

a) Nucleus caudatus (Rind)

Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei 40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in flüssigem N₂ gelagert.

b) Striatum (Ratte)

Striata von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C) zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1 Woche stabil.

Bindungstest

a) ³H-Spiperon (D_{2low})

Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM: Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, MgCl₂ 1, CaCl₂ 2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- Totale Bindung: 400 µg Membranen + 0,2 nmol/l ³H-Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10 µM (+)-Butaclamol.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

5 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillations-
10 zähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K_i -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der IC_{50} -werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.
15

b) 3H -ADTN (D_{2high})

20 Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM $MnCl_2$ und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

25 - Totale Bindung: 300 μ g Naßgewicht + 1 nM 3H -ADTN (Du Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D1-Rezeptoren).

30 - Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

35 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4

gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

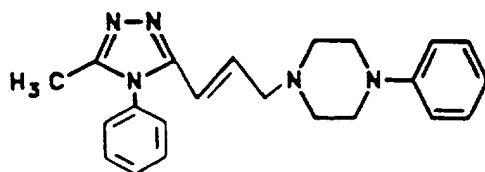
5 Die Auswertung erfolgte wie unter a).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D₃-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in
10 der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengestellt.

Tabelle 9
Rezeptorverbindung

| 15 | | D ₃ 125 J-Sulpirid K _i [nM] | D ₂ 3H-Spiperon K _i [nM] | Selektivität K _i D ₂ /K _i D ₃ |
|----|-----------|---|--|--|
| | Beisp.Nr. | | | |
| | 10 | 4,5 | 219 | 49 |
| 20 | 15 | 8,8 | 517 | 58 |
| | 24 | 1,8 | 120 | 67 |
| | 41 | 8,1 | 1500 | 185 |
| | 42 | 13,4 | 2450 | 182 |
| | 37 | 1,7 | 300 | 176 |

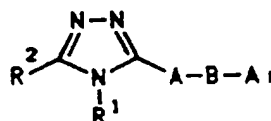
25 Zum Vergleich wurde die Verbindung der Formel



(US 4,577,020; Beispiel 3) dem obigen D₃-Bindungstest unterzogen. Es wurde ein K_i-Wert von 4100 [nM] gefunden, d.h. die Verbindung
35 besitzt praktisch keine Affinität zum D₃-Rezeptor.

P a t e n t a n s p r ü c h e

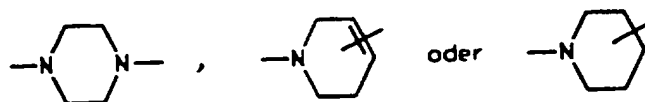
1. Triazolverbindungen der Formel I:



worin

A für eine geradkettige oder verzweigte $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ -Alkylen-
gruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe
umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR^3 ,
 CONR^3 , NR^3CO , COO, OCO, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkylen oder einer
Doppel- oder Dreifachbindung,

B für einen Rest der Formel steht:



R^1 für H, CO_2R^3 , NR^3R^4 , OR^4 , $\text{C}_3\text{-C}_6$ -Cycloalkyl oder $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Al-
kyl, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8$ -Alkyl oder
Halogen substituiert ist, steht;

R^2 die für R^1 angegebenen Bedeutungen besitzt oder für
 CF_3 , SR^3 , Halogen oder CN steht;

R^3 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,
 $\text{OC}_1\text{-C}_8$ -Alkyl, Phenyl oder Halogen substituiert ist,
steht;

R^4 die für R^3 angegebenen Bedeutungen besitzt oder für

COR^3 oder CO_2R^3 steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-Alkynyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, OH, NO_2 oder CF_3 und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

R^1 für H, CO_2R^3 , NR^3R^4 , OR^4 oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

R^3 für H oder $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, das gegebenenfalls durch OH, $\text{OC}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Halogen substituiert ist, steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OR^4 , $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$, Halogen, CN, CO_2R^3 , NO_2 , SO_2R^3 , SO_3R^3 , NR^3R^4 , $\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, SR^3 , CF_3 , CHF_2 , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt

sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, OC₁-C₈-Alkyl, OH, NO₂ oder CF₃ und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann, und

A, B, R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R¹ für H, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

R² für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, Phenyl-C₁-C₈-alkyl oder C₁-C₈-Alkyl stehen, OR⁴, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, oder CF₃ steht; und

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR⁴, wobei R⁴ für H, C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF₂, CF₃, CN, Halogen, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl

und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 der Formel I, worin

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls substituiert ist durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen, steht;

R^2 für H, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, NR^3R^4 , wobei R^3 und R^4 unabhängig voneinander für H oder C_1-C_8 -Alkyl stehen, OR^4 , wobei R^4 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht, oder CF_3 steht;

A für C_1-C_{10} -Alkylen steht, das gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR^3 umfaßt, wobei R^3 wie oben definiert ist;

Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, CN, SR^3 , Halogen, C_1-C_8 -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC_1-C_8 -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, OR^4 , NO_2 , NR^3R^4 , CHF_2 und CF_3 , wobei R^3 und R^4 die angegebenen Bedeutungen besitzen.

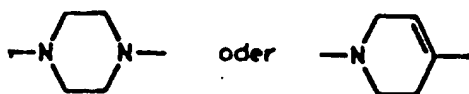
6. Verbindungen nach Anspruch 5 der Formel I, worin

A für SC_3-C_{10} -Alkylen, OC_3-C_{10} -Alkylen oder $NR^3-C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, wobei R^3 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^1 für H oder C_1-C_8 -Alkyl steht;

R^2 die in Anspruch 5 angegebenen Bedeutungen besitzt;

B für



steht:

5 Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl, OC₁-C₈-Alkyl, CHF₂, CF₃ oder CN stehen.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei
10 Substituenten aufweist, die sich in 3-Stellung bzw. 5-Stellung befinden, wobei der eine Substituent CF₃, CHF₂ oder C₁-C₈-Alkyl ist und der andere Substituent H oder C₁-C₈-Alkyl ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin
15

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C₅-C₆-Cycloalkyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CN, CF₃, CHF₂ und
20 einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

R¹ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;
25

R² für H, NR³R⁴ oder OR⁴ steht, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander für H, C₁-C₈-Alkyl oder Phenyl-C₁-C₈-alkyl stehen;
30

A für C₁-C₁₀-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR³, wobei R³ für H oder C₁-C₈-Alkyl steht, und einer Doppel- oder Dreifachbindung; und
35

B wie in Anspruch 1 definiert ist.

9. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin

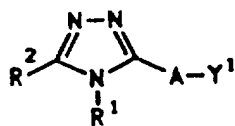
Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C₁-C₈-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC₁-C₈-Alkyl, Halogen, CF₃, CN, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

R¹ für H, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder OR⁴ steht, wobei R⁴ für H oder C₁-C₈-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC₁-C₈-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht; und

R², A und B wie in Anspruch 8 definiert sind.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin

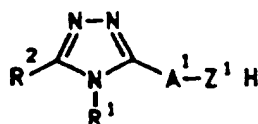
Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR³ umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



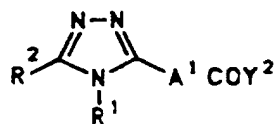
worin Z^1 für O, S oder NR^3 steht und A^1 für C_0 - C_{18} -Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



worin Y^1 , die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A^2 für C_1 - C_{18} -Alkylen steht, wobei A^1 und A^2 zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR^3 umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



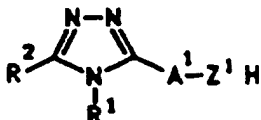
worin Y^2 für OH, OC_1 - C_4 -Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:



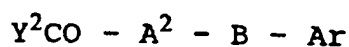
worin A^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und Z^1 für OH oder NHR^3 steht, umsetzt,

iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR^3CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV



worin Z^1 für O oder NR^3 steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin A^2 und Y^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, wobei in den obigen Formeln R^1 , R^2 , A, B und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

12. Verwendung wenigstens einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen.

13. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin- D_3 -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 verabreicht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 95/02781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D249/12 C07D249/14 C07D249/08 C07D401/06 C07D401/12
C07D403/12 C07D401/14 A61K31/41 A61K31/505 A61K31/435
A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | FR,A,2 551 439 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 8 March 1985 siehe Beispiel 14(c) | 1-5 |
| A | see the whole document --- | 11-13 |
| A | FR,A,2 552 759 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 5 April 1985 see the whole document --- | 1-13 |
| A | US,A,4 577 020 (M. GALL) 18 March 1986 cited in the application siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 3 und 9 --- -/-- | 1-13 |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 November 1995

Date of mailing of the international search report

28. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns J Application No

PCT/EP 95/02781

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 8, 15 April 1994 WASHINGTON DC US, pages 1060-2, A.B. REITZ ET AL. 'A new arylpiperazine antipsychotic with high D2/D3/5-HT1A/alpha1A-adrenergic affinity and a low potential for extrapyramidal effects' see the whole document -----</p> | 1-13 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02781

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claim 13 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal Application No

PCT/EP 95/02781

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| FR-A-2551439 | 08-03-85 | US-A- 4487773 | 11-12-84 |
| | | AT-B- 388555 | 25-07-89 |
| | | AU-B- 579826 | 15-12-88 |
| | | AU-B- 2995384 | 03-01-85 |
| | | BE-A- 900038 | 28-12-84 |
| | | CA-A- 1255310 | 06-06-89 |
| | | CH-A- 663412 | 15-12-87 |
| | | CH-A- 662562 | 15-10-87 |
| | | DE-A- 3423898 | 03-01-85 |
| | | GB-A, B 2142631 | 23-01-85 |
| | | GB-A- 2184446 | 24-06-87 |
| | | GB-A, B 2184447 | 24-06-87 |
| | | GB-A, B 2185021 | 08-07-87 |
| | | JP-B- 5024151 | 06-04-93 |
| | | JP-A- 60036469 | 25-02-85 |
| | | LU-A- 85442 | 26-03-85 |
| | | NL-A- 8402028 | 16-01-85 |
| | | SE-A- 8403460 | 30-12-84 |
| | | US-A- 4575555 | 11-03-86 |
| FR-A-2552759 | 05-04-85 | US-A- 4613600 | 23-09-86 |
| | | AT-B- 387963 | 10-04-89 |
| | | AU-B- 561460 | 07-05-87 |
| | | AU-B- 3364884 | 04-04-85 |
| | | BE-A- 900714 | 28-03-85 |
| | | CA-A- 1237723 | 07-06-88 |
| | | CH-A- 661924 | 31-08-87 |
| | | DE-A- 3435745 | 11-04-85 |
| | | DK-B- 169546 | 28-11-94 |
| | | GB-A, B 2147297 | 09-05-85 |
| | | IE-B- 58084 | 30-06-93 |
| | | JP-C- 1832053 | 29-03-94 |
| | | JP-A- 60100560 | 04-06-85 |
| | | LU-A- 85561 | 04-06-85 |
| | | NL-A- 8402946 | 16-04-85 |
| | | SE-B- 465928 | 18-11-91 |
| | | SE-A- 8404869 | 31-03-85 |
| US-A-4577020 | 18-03-86 | NONE | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: des Aktenzeichens

PCT/EP 95/02781

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D249/12 C07D249/14 C07D249/08 C07D401/06 C07D401/12
C07D403/12 C07D401/14 A61K31/41 A61K31/505 A61K31/435
A61K31/53

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
|-----------|--|--------------------|

| | | |
|---|--|-------|
| X | FR,A,2 551 439 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 8.März 1985 siehe Beispiel 14(c) | 1-5 |
| A | siehe das ganze Dokument | 11-13 |
| A | FR,A,2 552 759 (BRISTOL-MYERS COMPANY) 5.April 1985 siehe das ganze Dokument | 1-13 |
| A | US,A,4 577 020 (M. GALL) 18.März 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument, insbesondere Beispiele 3 und 9 | 1-13 |

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. November 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|--|--------------------|
| A | <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 8, 15.April 1994 WASHINGTON DC US, Seiten 1060-2, A.B. REITZ ET AL. 'A new arylpiperazine antipsychotic with high D2/D3/5-HT1A/alpha1A-adrenergic affinity and a low potential for extrapyramidal effects' siehe das ganze Dokument -----</p> | 1-13 |

Teil I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

- ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche im Hinblick auf die angeführten Wirkungen der Verbindung durchgeführt.
- ☐ Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
- ☐ Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Teil II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

- ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____.
- ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: des Aktenzeichen

PCT/EP 95/02781

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| FR-A-2551439 | 08-03-85 | US-A- 4487773 | 11-12-84 |
| | | AT-B- 388555 | 25-07-89 |
| | | AU-B- 579826 | 15-12-88 |
| | | AU-B- 2995384 | 03-01-85 |
| | | BE-A- 900038 | 28-12-84 |
| | | CA-A- 1255310 | 06-06-89 |
| | | CH-A- 663412 | 15-12-87 |
| | | CH-A- 662562 | 15-10-87 |
| | | DE-A- 3423898 | 03-01-85 |
| | | GB-A, B 2142631 | 23-01-85 |
| | | GB-A- 2184446 | 24-06-87 |
| | | GB-A, B 2184447 | 24-06-87 |
| | | GB-A, B 2185021 | 08-07-87 |
| | | JP-B- 5024151 | 06-04-93 |
| | | JP-A- 60036469 | 25-02-85 |
| | | LU-A- 85442 | 26-03-85 |
| | | NL-A- 8402028 | 16-01-85 |
| | | SE-A- 8403460 | 30-12-84 |
| | | US-A- 4575555 | 11-03-86 |
| FR-A-2552759 | 05-04-85 | US-A- 4613600 | 23-09-86 |
| | | AT-B- 387963 | 10-04-89 |
| | | AU-B- 561460 | 07-05-87 |
| | | AU-B- 3364884 | 04-04-85 |
| | | BE-A- 900714 | 28-03-85 |
| | | CA-A- 1237723 | 07-06-88 |
| | | CH-A- 661924 | 31-08-87 |
| | | DE-A- 3435745 | 11-04-85 |
| | | DK-B- 169546 | 28-11-94 |
| | | GB-A, B 2147297 | 09-05-85 |
| | | IE-B- 58084 | 30-06-93 |
| | | JP-C- 1832053 | 29-03-94 |
| | | JP-A- 60100560 | 04-06-85 |
| | | LU-A- 85561 | 04-06-85 |
| | | NL-A- 8402946 | 16-04-85 |
| | | SE-B- 465928 | 18-11-91 |
| | | SE-A- 8404869 | 31-03-85 |
| US-A-4577020 | 18-03-86 | KEINE | |